

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>A61K 9/00</b>		<b>A1</b>	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 99/49843</b>
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 7. Oktober 1999 (07.10.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE99/00799		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, UZ, YU, ZA, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 20. März 1999 (20.03.99)			
(30) Prioritätsdaten: 198 14 256.0 31. März 1998 (31.03.98) DE			
(71) Anmelder: ASTA MEDICA AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; An der Pikardie 10, D-01277 Dresden (DE).		<b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(72) Erfinder: TRITTHART, Wolfram; Reichenhausweg 6, A-9400 Wolfsberg (AT). PISKERNIG, Mario, André; Maildorf 34, A-9431 St. Stefan (AT).			
(54) Title: SOLID, QUICK DISSOLVING CETIRIZINE FORMULATIONS			
(54) Bezeichnung: FESTE, SCHNELLZERFALLENDE CETIRIZIN-FORMULIERUNGEN			
(57) Abstract			
The invention relates to quick dissolving fizzy formulations for oral applications, containing cetirizine or its pharmaceutically compatible salts, a fizzy base consisting of at least one organic, edible acid and/or the salts thereof, alkali or alkaline earth carbonates or hydrogen carbonates and optionally pharmaceutically tolerable adjuvants.			
(57) Zusammenfassung			
Die vorliegende Erfindung betrifft schnellzerfallende Brauseformulierungen zur oralen Anwendung, welche Cetirizin oder dessen pharmazeutisch verträgliche Salze, eine Brausegrundlage bestehend aus mindestens einer organischen essbaren Säure und/oder deren Salze, Alkali- und/oder Erdalkalicarbonaten oder -hydrogencarbonaten und gegebenenfalls pharmazeutisch annehmbare Hilfsstoffe enthalten.			

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshon	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LJ	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

## **Feste, schnellzerfallende Cetirizin-Formulierungen**

Die vorliegende Erfindung betrifft feste, schnellzerfallende Cetirizin-Brauseformulierungen in Form von Löstabletten, Disperstabletten oder löslichen Granulaten.

Cetirizin, ein 4-(Diphenylmethyl)-piperizino-alkoxy-essigsäure-Derivat mit antiallergischer und spasmolytischer Wirkung wird in EP 058 146 beschrieben. In EP 294 993, WO 92/02212 und EP 357 369 werden Cetirizin-Formulierungen zur kontrollierten oder kontinuierlichen Freisetzung von Cetirizin in Form von Tabletten und Kapseln beansprucht. Orale oder nasale Formulierungen, beispielsweise in Form von Hustensaft werden in WO 94/08551 aufgezeigt.

Cetirizin-Lösungen zur Anwendung am Auge und in der Nase werden in EP 605 203 beschrieben. Orale Applikationsformen umhüllt mit mindestens einer Schicht eines flüchtigen Aromastoffes, wie Menthol (WO 94/25009) sowie gefriergetrocknete Dosierungsformen mit einer taste-masked Matrix (EP 636 365) sind in der Patentliteratur zu finden.

In EP 548 356 werden multipartikuläre Tabletten mit einer Zerfallsgeschwindigkeit in der Mundhöhle oder auf der Zunge von weniger als 60 Sekunden beansprucht, die den Wirkstoff in Form von umhüllten Mikrokristallen oder Mikrogranulaten insbesondere zur Maskierung des Geschmacks, enthalten.

In WO 95/07070 wird ein Brausegranulat zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung auf der Basis von Calciumcarbonat und Zitronensäure aufgezeigt, wobei 5 - 20 Gewichtsteile der Zitronensäure durch wenigstens eine andere essbare Säure, wie Apfelsäure ersetzt sind.

In EP 636 364 wird eine sehr schnell auflösende Dosierungsform, welche aus Wirkstoffpartikeln, die mit einem taste-masked-Stoff, einem wasserlöslichen kombinierbaren Carbohydrat und einem Binder umhüllt sind, beschrieben.

Der Zerfall der Tablette erfolgt innerhalb von 30 Sekunden nach der oralen Applikation im Mund, so daß die umhüllten Wirkstoffpartikel von dem Patienten geschluckt werden können, bevor der Wirkstoff freigesetzt wird.

Als Carbohydrate werden beispielsweise Mannitol, Dextrose oder Lactose und als taste-masked-Stoff Cellulose-Acetate oder Hydropropylmethylcellulose eingesetzt.

In EP 525 388 werden Lutsch- oder Kautabletten beansprucht, die im wesentlichen das zweibasische Alkali- und/ oder Erdalkalisalz einer dreibasischen essbaren organischen Säure, insbesondere Zitronensäure, sowie vorzugsweise eine nur teilweise zum Alkali- und/oder Erdalkalisalz reagierte essbare organische Säure, insbesondere Apfelsäure und weitere Hilfsstoffe enthalten. Damit soll der fade Nachgeschmack von bereits bekannten Lutsch- oder Kautabletten vermieden werden. Besonders die Verhinderung des kreidigen Geschmacks von Mineralstoff-Lutsch- oder Kautabletten wird beschrieben. Eine Verminderung von bitterem Geschmack wurde jedoch nicht beobachtet.

Cetirizin-Hydrochlorid hat als Wirkstoff einen sehr bitteren Geschmack und ist für schnellzerfallende, feste Zubereitungen nicht gut geeignet.

Cetirizin-Brauseformulierungen sind deshalb auch im Stand der Technik nicht bekannt.

Es besteht aus verschiedensten Gründen jedoch ein Bedürfnis, pharmazeutische Brausezubereitungen in Form von Lös- und Disperstabletten, insbesondere auf einer calciumhaltigen Grundlage beruhend, auf den Markt zu bringen. Einerseits können insbesondere ältere Menschen Probleme mit der Einnahme von Tabletten haben, andererseits gibt es viele Patienten mit Schluckbeschwerden.

Bestimmte schnellzerfallende Brauseformulierungen haben auch den Vorteil, daß sie bequem unterwegs ohne Flüssigkeitszufuhr eingenommen werden können.

Die gleichzeitige Zufuhr des Mineralstoffes Calcium mit Antihistaminika ist bei der Behandlung von Allergien von großem Vorteil.

Die Maskierung des bitteren Geschmacks von Cetirizin bereitet besondere Probleme. So zeigt eine wäßrige Lösung von Cetirizin Hydrochlorid einen unangenehm bitteren Geschmack.

Durch Zugabe geeigneter taste-masked-Stoffe, wie beispielsweise im EP 636 364 oder US 5,178,878 beschrieben, gestaltet sich das Herstellungsverfahren komplizierter. Hinzu kommt, daß die Dispergierbarkeit mikroverkapselter Wirkstoffe deutlich erschwert wird.

Nachteilig ist weiterhin, daß neben dem eigentlichen Wirkstoff eine Vielzahl von Hilfsstoffen für die Zubereitung einer derartigen Formulierung notwendig sind.

Derzeit am Markt befindlich sind Filmtabletten sowie orale Lösungen. Die Filmschicht dient hierbei zur Maskierung des bitteren Geschmackes. Die Lösungen enthalten große Mengen von Sorbitol (450 mg Sorbitol auf 1 mg Cetirizin).

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neuartige und therapeutisch vorteilhafte feste, schnellzerfallende Brauseformulierungen für Cetirizin bereitzustellen.

Diese Aufgabe wird durch die vorliegende Erfindung gelöst, welche feste, schnellzerfallende Brauseformulierungen zur oralen Anwendung, enthaltend Cetirizin oder dessen pharmazeutisch verträgliche Salze, eine Brausegrundlage bestehend aus mindestens einer organischen essbaren Säure und/oder deren Salze, Alkali- und/oder Erdalkalicarbonaten oder -hydrogencarbonaten und gegebenenfalls pharmazeutisch annehmbare Hilfsstoffe, zum Gegenstand hat.

Durch Zugabe von Wasser zu den erfindungsgemäßen Lös- oder Disperstabletten bzw. löslichen Granulaten entsteht unter Entwicklung von CO<sub>2</sub>-Gas eine Lösung

oder Suspension, welche sehr einfach, auch für Patienten mit Schluckbeschwerden, eingenommen werden kann.

Diese Lösung besitzt überraschenderweise bereits einen angenehmen Geschmack. Dies äußert sich besonders bei calciumhaltigen Brausezubereitungen in lösbarer Form.

Die rasch zerfallende Tablette kann auch direkt im Mund zerfallend zur Anwendung gebracht werden.

Eine schnelle Freigabe des Wirkstoffes ist hierbei von besonderer Bedeutung, um einen raschen Wirkungseintritt zu gewährleisten.

Im Stand der Technik sind Brausezubereitungen für verschiedene Wirkstoffe und Vitamine bekannt. Diese Brausezubereitungen enthalten in der Regel ein CO<sub>2</sub>-abgabefähiges Mittel sowie ein die Abgabe von CO<sub>2</sub>-induzierendes Mittel.

Als CO<sub>2</sub>-abgabefähiges Mittel werden bevorzugt Alkalicarbonate oder Alkalihydrogencarbonate wie Natriumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat eingesetzt.

Als Mittel zur Induzierung der CO<sub>2</sub>-Abgabe werden essbare organische Säuren, oder deren saure Salze, welche in fester Form vorliegen und sich ohne vorzeitige CO<sub>2</sub>-Entwicklung mit dem Wirkstoff und den anderen Hilfsstoffen zu Granulaten oder Tabletten formulieren lassen, eingesetzt.

Als essbare organische Säuren können beispielsweise Weinsäure, Apfelsäure, Fumarsäure, Adipinsäure, Bernsteinsäure, Ascorbinsäure, Maleinsäure oder Zitronensäure verwendet werden.

Pharmazeutisch annehmbare saure Salze sind beispielsweise in fester Form vorliegende Salze von mehrbasischen Säuren, in denen mindestens noch eine Säurefunktion vorhanden ist, wie Natriumdihydrogen- oder Dinatriumhydrogenphosphat oder Mononatrium- oder Dinatriumcitrat.

Überraschenderweise wurde nun festgestellt, daß die alleinige Verwendung eines brausenden Systems insbesondere auf einer Calciumgrundlage zu einer Geschmacksmaskierung des Wirkstoffes Cetirizin führt.

Damit ist die beschriebene, aufwendige Umhüllung der einzelnen Wirkstoffkristalle zur Maskierung des bitteren Geschmacks des Cetirizins nicht erforderlich. Dadurch ist es erstmals möglich, Brausezubereitungen für die bei allergischen Erkrankungen sehr gut wirksame Substanz Cetirizin bereitzustellen.

Es war für einen Fachmann nicht naheliegend, derartige feste, schnellzerfallende Cetirizin-Formulierungen zu entwickeln, da der bittere Geschmack des Cetirizins dies eher verbot.

Eigene Untersuchungen haben beispielsweise ergeben, daß 10 mg Cetirizin, gelöst in 60 ml Wasser einen bitteren Geschmack aufweisen (Abbildung 1).

Löst man die erfindungsgemäße Formulierung in der gleichen Menge Wasser, ist die Lösung wohlschmeckend und kann vom Patienten problemlos eingenommen werden, wodurch sich die Compliance deutlich verbessert.

Cetirizin ist von der chemischen Struktur eine organische Säure, die zu einer Stimulation der  $H_2$ -Rezeptoren und damit zu einer Steigerung der Magensaftsekretion führen kann. Die Pufferwirkung der erfindungsgemäßen Brauseformulierung könnte daraus ergebende Nebenwirkungen vermeiden.

Die Erfindung betrifft bevorzugt Cetirizin-Brauseformulierungen mit einer Brausegrundlage aus:

- a) Mischung aus Calciumcarbonat mit einer organischen essbaren Säure
- b) Mischung aus Calciumcarbonat, Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat und einer organisch essbaren Säure
- c) Mischung von Natriumhydrogencarbonaten, Natriumcarbonat und einer organisch essbaren Säure.

Die Cetirizin-Lös-oder Disperstablette beziehungsweise das lösliche Granulat enthält 5 mg bis 20 mg Cetirizin und 50 - 5000 mg, vorzugsweise 500 - 3000 mg, einer Brausegrundlage.

Die Brausegrundlage enthält vorzugsweise 100 - 500 mg Calciumionen, in Form von Calciumcarbonat und 20 - 1500 mg Zitronensäure und/oder deren Salze.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform enthält die Brausegrundlage 50 - 2000 mg Natriumhydrogencarbonat, 20 - 200 mg Natriumcarbonat sowie 20 - 1500 mg Zitronensäure und/oder 20 - 500 mg Weinsäure.

Eine weitere bevorzugte Zusammensetzung der Brausegrundlage besteht aus 50 - 500 mg Natriumhydrogencarbonat, 20 - 100 mg Natriumcarbonat und 50 - 750 mg Calciumcarbonat und 100 - 1500 mg Zitronensäure.

Beim Dispergieren der erfindungsgemäßen Cetirizin-Disperstablette kommt es ebenfalls zu einer CO<sub>2</sub>-Bildung, die den Zerfall der Tablette noch beschleunigt. Gegenüber der Löstablette ist hierbei jedoch eine verminderte Brauseaktivität zu beobachten.

Die Herstellung der Lös-/Disperstablette kann nach bekannten Verfahren zur Herstellung von Brausegrundlagen erfolgen. Beim Getrennbettverfahren erfolgt eine Granulierung der sauren Bestandteile mit einer Lösung beispielsweise aus Zitronensäure in Wasser oder Polyvinylpyrrolidon in Wasser oder Alkohol. Für den Calciumbestandteil kann auch direkt tablettierbares Calciumcarbonat zuge-mischt werden. Natriumcarbonat-Hydrogencarbonat sowie Erdalkalicarbonat-Bestandteile können auch getrennt granuliert werden. Die sonstigen Tablettierhilfsstoffe werden homogen eingearbeitet und die Masse auf einer entsprechenden Presse tablettiert.

Es können aber auch andere Verfahren wie die alkoholische Granulierung von sauren und alkalischen Bestandteilen mit Bindemittellösungen, z.B. PVP oder Zuckeralkohole zu entsprechendem Produkt führen. Mehrfach beschrieben sind auch andere Granulierverfahren wie z. B. die Topogranulation.



Die erfindungsgemäßen Cetirizin-Formulierungen können zusätzlich Aromastoffe und Süßstoffe sowie bekannte pharmazeutische Hilfsstoffe wie Polyäthylenglycol, Natriumbenzoat, Adipinsäure und Silicondioxid enthalten.

Die erfindungsgemäßen Formulierungen sollen anhand von Beispielen näher erläutert werden, ohne diese jedoch einzuschränken.

<u>Beispiel 1</u>	mg	<b>BRAUSETABLETTE</b>
Cetirizin HCL	10	
Brausebasis	890	
Mannitol FG	60	
Pharmatose DCL 21	70	
Pfefferminzaroma	<u>10</u>	
	<u>1.040</u>	

Die Brausebasis bestehend aus:

Zitronensäure	558,5
Natriumhydrogencarbonat	200
Natriumcarbonat	100
Natriumcitrat	0,5
Ascorbinsäure	25
Saccharin-Natrium	<u>6</u>
	<u>890</u>

<u>Beispiel 2</u>	mg	<b>LÖSTABLETTE</b>
Cetirizin	10	
Natriumhydrogencarbonat	200	
Zitronensäure	443	
Ascorbinsäure	25	
Natriumcarbonat	100	
Saccharin Natrium	6	
Mannitol	60	
Lactose	<u>70</u>	
	<u>914</u>	

Beispiel 3

mg

**LÖSLICHES  
GRANULAT**

Cetirizin	10
Natriumhydrogencarbonat	200
Zitronensäure	730
Calciumcarbonat	230
Ascorbinsäure	25
Natriumcarbonat	50
Saccharin Natrium	4
Mannitol	60
Lactose	<u>70</u>
	<u>1.379</u>

Beispiel 4

mg

**LÖSTABLETTE**

Cetirizin	5
Natriumhydrogencarbonat	200
Weinsäure	454
Natriumcarbonat	100
Saccharin Natrium	6
Mannitol	100
Lactose	<u>40</u>
	<u>905</u>

Beispiel 5

mg

**LÖSTABLETTE**

Cetirizin	10
Natriumhydrogencarbonat	186
Zitronensäure	491
Calciumcarbonat	130
Aspartame	6
Natriumcarbonat	35
Mannitol	<u>120</u>
	<u>978</u>

Beispiel 6

mg

**LÖSLICHES  
GRANULAT**

Cetirizin	10
Calciumcarbonat	750
Zitronensäure	805
Avicel	42
Mannitol	625
Maltodextrin	15
Aspartame	3
Aroma	<u>20</u>
	<u>2.270</u>

Beispiel 7

mg

**DISPERSTABLETTE**

Cetirizin	5
Calciumcarbonat	500
Polyvinylpyrrolidon	20
Zitronensäure	270
Avicel	20
Maltodextrin	18
Xylitol	500
Aspartame	2
Saccharin Natrium	1
Aroma	15
Maisstärke	<u>60</u>
	<u>1.411</u>

Beispiel 8

mg

**DISPERSTABLETTE**

Cetirizin	10
Calciumcarbonat	500
Polyvinylpyrrolidon	17
Zitronensäure	160
Avicel	15
Mannitol	430
Maltodextrin	18
Aspartame	2
Aroma	<u>15</u>
	<u>1.167</u>

<u>Beispiel 9</u>	mg	DISPERSTABLETTE
Cetirizin	10	
Calciumcarbonat	300	
Zitronensäure	32	
Avicel	17	
Mannitol	250	
Maltodextrin	6	
Aspartame	1	
gehärtetes Rizinusöl	21	
Aroma	8	
	<u>645</u>	
 <u>Beispiel 10</u>	 mg	 kaubare DISPERSTABLETTE
Cetirizin	5	
Calciumcarbonat	750	
Ethocel	37	
Aerosil	100	
Mannit	1.130	
Zitronensäure	123	
Maltodextrin	23	
Avicel	87	
Aspartame	5	
Aroma Pfefferminz	8	
Aroma Orange	70	
	<u>2.338</u>	
 <u>Beispiel 11</u>	 mg	 kaubare DISPERSTABLETTE
Cetirizin	10	
Calciumcarbonat	750	
Ethocel	37	
Aerosil	100	
Mannit	1.130	
Zitronensäure	123	
Maltodextrin	23	
Avicel	87	
Aspartame	5	
Aroma Pfefferminz	8	
Aroma Orange	70	
	<u>2.343</u>	

11

Beispiel 12

mg

kaubare

**DISPERSTABLETTE**

Cetirizin	5
Calciumcarbonat	750
Eudragit E	37
Aerosil	100
Mannit	1.130
Zitronensäure	123
Maltodextrin	23
Avicel	87
Aspartame	5
Aroma Pfefferminz	8
Aroma Orange	70
	<u>2.338</u>

Beispiel 13

mg

kaubare

**DISPERSTABLETTE**

Cetirizin	10
Calciumcarbonat	750
Ethocel	37
Aerosil	100
Mannit	1.130
Zitronensäure	123
Maltodextrin	23
Avicel	87
Aspartame	5
Aroma Pfefferminz	8
Aroma Orange	70
	<u>2.343</u>

## Patentansprüche

1. Feste, schnellzerfallende Brauseformulierungen zur oralen Anwendung, enthaltend Cetirizin oder dessen pharmazeutisch verträgliche Salze, eine Brausegrundlage bestehend aus mindestens einer organischen essbaren Säure und/oder deren Salze, Alkali- und/oder Erdalkalicarbonaten oder -hydrogencarbonaten und gegebenenfalls pharmazeutisch annehmbare Hilfsstoffe.
2. Brauseformulierungen nach Anspruch 1 in Form von Löstabletten, Disperstabletten oder löslichen Granulaten.
3. Brauseformulierungen nach den Ansprüchen 1 und 2 enthaltend 5 mg bis 20 mg Cetirizin oder dessen pharmazeutisch wirksamen Salze und 50 - 5000 mg, vorzugsweise 500 - 3000 mg einer Brausegrundlage.
4. Brauseformulierungen nach den Ansprüchen 1 bis 3 dadurch gekennzeichnet, daß die Brausegrundlage aus einer Mischung aus Natriumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat und einer organisch essbaren Säure besteht.
5. Brauseformulierungen nach Anspruch 4 dadurch gekennzeichnet, daß die Brausegrundlage vorzugsweise aus 50 - 2000 mg Natriumhydrogencarbonat, 20 - 200 mg Natriumcarbonat sowie 20 - 1500 mg Zitronensäure und/oder 20 - 500 mg Weinsäure besteht.
6. Brauseformulierungen nach den Ansprüchen 1 bis 3 dadurch gekennzeichnet, daß die Brausegrundlage eine Mischung aus Calciumcarbonat und einer organisch essbaren Säure enthält.

7. Brauseformulierungen nach Anspruch 6 dadurch gekennzeichnet, daß die Brausegrundlage vorzugsweise 100 - 500 mg Calciumionen in Form von Calciumcarbonat und 20 - 1500 mg Zitronensäure und/oder deren Salze enthält.
8. Brauseformulierungen nach den Anprüchen 1 bis 3 dadurch gekennzeichnet, daß die Brausegrundlage aus einer Mischung aus Calciumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat und einer organisch essbaren Säure besteht.
9. Brauseformulierungen nach Anspruch 8 dadurch gekennzeichnet, daß die Brausegrundlage vorzugsweise 50 - 500 mg Natriumhydrogencarbonat, 20 - 100 mg Natriumcarbonat, 50 - 750 mg Calciumcarbonat und 100 - 1500 mg Zitronensäure und/oder deren Salze enthält.
10. Brauseformulierungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als organisch essbare Säuren Weinsäure, Apfelsäure, Fumarsäure, Adipinsäure, Bernsteinsäure Ascorbinsäure, Maleinsäure oder Zitronensäure verwendet wird.
11. Brauseformulierungen nach Anspruch 10 dadurch gekennzeichnet, daß vorzugsweise Zitronensäure verwendet wird.
12. Brauseformulierungen nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß zusätzlich Aromastoffe und Süßstoffe sowie bekannte pharmazeutische Hilfsstoffe wie Polyäthylenglycol, Natriumbenzoat, Adipinsäure, Silicondioxid enthalten sein können.

Abbildung 1

1/1

# **KONSUMENTEN-GESCHMACKSTEST** **CETIRIZIN-Formulierungen**

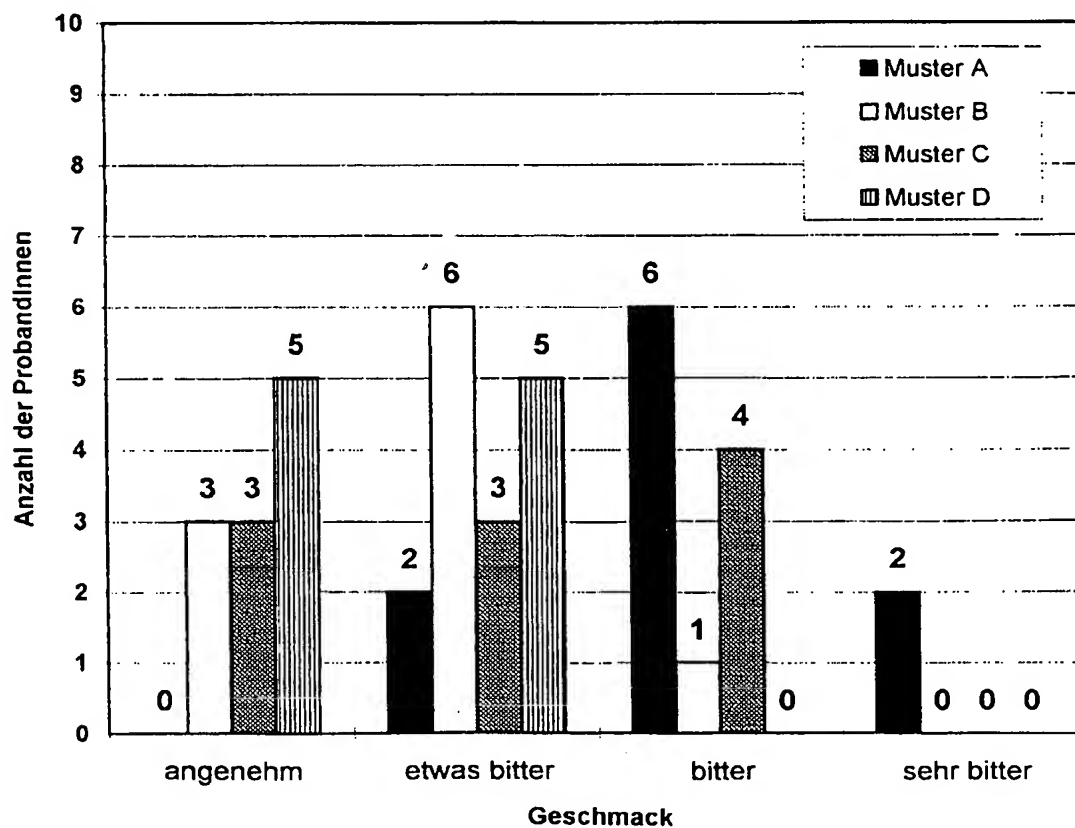
## **Getestete Formulierungen:**

**Muster A** = 10 mg Cetirizin + 60 ml Wasser

**Muster B** = 10 mg Cetirizin + "Natrium-Basis" + 60 ml Wasser

**Muster C** = 10 mg Cetirizin + "Calcium-Basis" (Aroma 1) + 60 ml Wasser

**Muster D** = 10 mg Cetirizin + "Calcium-Basis" (Aroma 2) + 60 ml Wasser





## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 99/00799

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 94 10994 A (BOOTS CO PLC ; VAUGHAN KENNETH DONALD (GB); PRICE IAN ASHLEY (GB);) 26 May 1994 (1994-05-26) the whole document ----	1-12
A	US 4 678 661 A (GERGELY GERHARD ET AL) 7 July 1987 (1987-07-07) the whole document ----	1-12
A	WO 95 34283 A (GERGELY GERHARD) 21 December 1995 (1995-12-21) ----	
A	WO 95 23591 A (PROCTER & GAMBLE) 8 September 1995 (1995-09-08) -----	

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 September 1999

Date of mailing of the international search report

16/09/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fischer, W

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 99/00799

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9410994 A	26-05-1994	AU 5466094 A ZA 9308539 A	08-06-1994 23-05-1994
US 4678661 A	07-07-1987	AT 381451 A AT 345083 A CH 662926 A DE 3434774 A FR 2552308 A GB 2148117 A,B IT 1178516 B JP 1855300 C JP 60092378 A SE 462014 B SE 8404841 A	27-10-1986 15-03-1986 13-11-1987 02-05-1985 29-03-1985 30-05-1985 09-09-1987 07-07-1994 23-05-1985 30-04-1990 29-03-1985
WO 9534283 A	21-12-1995	AU 7185294 A EP 0624364 A JP 9501955 T AT 140621 T DE 59400446 D ES 2091654 T US 5527540 A	05-01-1996 17-11-1994 25-02-1997 15-08-1996 29-08-1996 01-11-1996 18-06-1996
WO 9523591 A	08-09-1995	US 5458879 A AU 702889 B AU 1968395 A BR 9506982 A CA 2183746 A CN 1143317 A CZ 9602573 A EP 0748212 A FI 963421 A HU 75151 A JP 9510703 T NO 963673 A NZ 282537 A	17-10-1995 11-03-1999 18-09-1995 16-09-1997 08-09-1995 19-02-1997 16-04-1997 18-12-1996 02-09-1996 28-04-1997 28-10-1997 03-09-1996 24-09-1995

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 99/00799

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 6 A61K9/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 94 10994 A (BOOTS CO PLC ; VAUGHAN KENNETH DONALD (GB); PRICE IAN ASHLEY (GB);) 26. Mai 1994 (1994-05-26) das ganze Dokument ---	1-12
A	US 4 678 661 A (GERGELY GERHARD ET AL) 7. Juli 1987 (1987-07-07) das ganze Dokument ---	1-12
A	WO 95 34283 A (GERGELY GERHARD) 21. Dezember 1995 (1995-12-21) ---	
A	WO 95 23591 A (PROCTER & GAMBLE) 8. September 1995 (1995-09-08) -----	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindertischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindertischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. September 1999

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

16/09/1999

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Fischer, W

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 99/00799

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9410994 A	26-05-1994	AU 5466094 A ZA 9308539 A	08-06-1994 23-05-1994
US 4678661 A	07-07-1987	AT 381451 A AT 345083 A CH 662926 A DE 3434774 A FR 2552308 A GB 2148117 A, B IT 1178516 B JP 1855300 C JP 60092378 A SE 462014 B SE 8404841 A	27-10-1986 15-03-1986 13-11-1987 02-05-1985 29-03-1985 30-05-1985 09-09-1987 07-07-1994 23-05-1985 30-04-1990 29-03-1985
WO 9534283 A	21-12-1995	AU 7185294 A EP 0624364 A JP 9501955 T AT 140621 T DE 59400446 D ES 2091654 T US 5527540 A	05-01-1996 17-11-1994 25-02-1997 15-08-1996 29-08-1996 01-11-1996 18-06-1996
WO 9523591 A	08-09-1995	US 5458879 A AU 702889 B AU 1968395 A BR 9506982 A CA 2183746 A CN 1143317 A CZ 9602573 A EP 0748212 A FI 963421 A HU 75151 A JP 9510703 T NO 963673 A NZ 282537 A	17-10-1995 11-03-1999 18-09-1995 16-09-1997 08-09-1995 19-02-1997 16-04-1997 18-12-1996 02-09-1996 28-04-1997 28-10-1997 03-09-1996 24-09-1995